

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

И. М. Устьянцева, О. И. Хохлова, О. В. Петухова,
Ю. А. Жевлакова, А. С. Кравцова, К. В. Агаджанян

Федеральное государственное лечебно-профилактическое учреждение
«Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров», Ленинск-Кузнецкий

Some Aspects of Formation of a Systemic Inflammatory Response in Critically Ill Patients

I. M. Ustyantseva, O. I. Khokhlova, O. V. Petukhova,
Yu. A. Zhevlakova, A. S. Kravtsova, K. V. Agadzhanyan

Research Clinical Center of Miners' Health Care, Leninsk-Kuznetskiy

Цель исследования — установить общие закономерности и патогенетическую значимость изменений соотношения первичных и вторичных медиаторов воспаления при формировании системного воспалительного ответа у больных в критическом состоянии. **Материал и методы.** В клинических условиях было обследовано 387 пациентов в критическом состоянии отделения реанимации и интенсивной терапии. **Результаты.** Показано, что при критических состояниях развивается синдром системного воспалительного ответа, характеризующийся увеличением содержания в сыворотке крови первичных (провоспалительных цитокинов) и вторичных (С-реактивный белок, фибриноген) медиаторов воспаления, более существенным у инфицированных пациентов. При выраженной гиперпродукции провоспалительных цитокинов не наблюдалось адекватного противовоспалительного ответа, о чем свидетельствовала отрицательная динамика уровня IL-10. Установлены корреляционные связи между содержанием в сыворотке крови медиаторов воспаления и показателями функции внешнего дыхания, частотой дыхания и частотой сердечных сокращений. **Заключение.** Характер изменений количественных (концентрация медиаторов) и качественных (соотношение медиаторов) показателей позволяет оценить интенсивность системного воспалительного ответа и прогнозировать его дальнейшее развитие. **Ключевые слова:** критическое состояние, системный воспалительный ответ, медиаторы воспаления.

Objective: to study the general regularities and pathogenetic significance of changes in primary and secondary inflammatory mediator ratios in the formation of a systemic inflammatory response in critically ill patients. **Subjects and methods.** Three hundred and eighty-seven critically ill inpatients from intensive care units were examined. **Results.** The systemic inflammatory response syndrome develops in critical conditions, which is characterized by the increased serum levels of primary (proinflammatory cytokines) and secondary (C-reactive protein, fibrinogen) inflammatory mediators, which was more substantial in infected patients. When the hyperproduction of proinflammatory cytokines was evident, there was no adequate proinflammatory response, as suggested by the negative IL-10 level changes. Correlations were established between the serum content of inflammatory mediators and the indices of external respiration function, respiration rate, and heart rate. **Conclusion.** The nature of changes in the quantitative (mediator concentrations) and qualitative (mediator ratio) indices enables one to estimate the intensity of a systemic inflammatory response and to predict its further progression. **Key words:** critical condition, systemic inflammatory response, inflammatory mediators.

В настоящее время выдвинута и активно обсуждается в отечественной и зарубежной литературе новая концепция ответной реакции организма на повреждение в виде синдрома системного воспалительного ответа (ССВО или SIRS) [1]. Системная воспалительная реакция (СВР) встречается при всех острых тяжелых состояниях, таких как тяжелая травма, большие операции, массивная кровопотеря. Наиболее часто СВР раз-

вивается при воспалительных процессах генерализованного характера: абдоминальный сепсис, панкреатит и др. Однако механизмы запуска этого синдрома во многом остаются неясными. Клинические проявления системного воспаления многообразны, а целый ряд вопросов, касающихся содержания первичных и вторичных медиаторов воспаления с различными биологическими свойствами, их соотношения между собой, а также с клиническими и метаболическими показателями активности патологического процесса нуждается в уточнении и требует дальнейших исследований.

Цель исследования — установить общие закономерности и патогенетическую значимость изменений

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Устьянцева Ирина Марковна
E-mail: irmaust@gnkc.kuzbass.net

соотношения первичных и вторичных медиаторов воспаления при формировании системного воспалительного ответа у больных в критических состояниях.

Материалы и методы

В клинических условиях было обследовано 387 пациентов в критическом состоянии отделения реанимации и интенсивной терапии ФГЛПУ «НКЦОЗШ». При поступлении у всех больных оценивали степень тяжести состояния по АРАСНЕ III. Общие признаки синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) выявлялись в соответствии с критериями Согласительной конференции АССР/SCCM (2003). ССВР диагностировали при наличии более чем одного из перечисленных симптомов: температура тела $<36,0^{\circ}\text{C}$ или $>38,0^{\circ}\text{C}$; частота дыхания >20 в минуту или $\text{PaCO}_2 <32$ мм рт. ст.; частота сердечных сокращений >90 ударов в минуту; количестве лейкоцитов <4000 /мл или >12000 /мл [2].

При поступлении в стационар пациентов распределили в инфицированную ($n=175$; пневмония, эндобронхит, нагноение ран, остеомиелит, острый уретрит и т.д.) и неинфицированную ($n=212$; острый респираторный дистресс-синдром — ОРДС, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, жировая эмболия и т.д.) группы.

Оценивали показатели продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и смертности в отделении интенсивной терапии в течение 21 суток после поступления.

Программа исследования была реализована с применением клинических и лабораторных методов исследования. На 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 15-е и 21-е сутки после травмы в сыворотке крови определяли содержание общего белка, альбуминов, общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ), активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), С-реактивного белка на анализаторе «Hitachi-912» (Япония), концентрацию $\text{TNF-}\alpha$, IL-2R , IL-6 , IL-8 , IL-10 , липополисахаридсвязывающего протеина (ЛПС-СП) на иммунохемилюминесцентном анализаторе «IMMULITE» (США). Из 25-и здоровых лиц в возрасте 35–45 лет была составлена контрольная группа. Статистический анализ полученных результатов был выполнен с использованием статистического пакета программ Statistica 6.0. В зависимости от вида распределения переменных для оценки достоверности различий между группами использовали t -критерий Стьюдента, U -критерий Манна-Уитни. Оценку значимости различия частот наблюдения изучаемых показателей в исследуемых группах осуществляли при помощи критерия χ^2 (хи-квадрат). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Во время пребывания в отделении интенсивной терапии у 93% пациентов было зарегистрировано наличие двух признаков ССВР [частота дыхания >20 в минуту (82%), частота сердечных сокращений >90 ударов в минуту (80%)]. Частота трех или четырех признаков ССВР была выше у инфицированных, чем у неинфицированных пациентов ($p<0,01$).

Развитие воспалительной реакции в ответ на бактериальную агрессию характеризовалось увеличением содержания в крови липополисахаридсвязывающего протеина. У инфицированных пациентов содержание ЛПС-СП в крови увеличивалось в среднем в 1,8 раза больше, чем у неинфицированных пациентов. В дальнейшем к 10-м суткам наблюдения отмечали значительное уменьшение уровня липополисахаридсвязывающе-

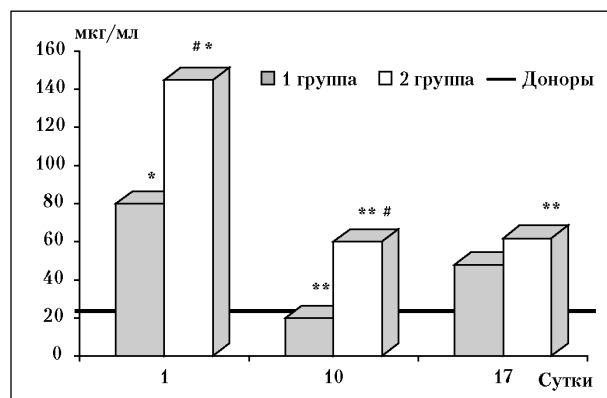


Рис. 1. Динамика содержания ЛПС-СП в сыворотке крови неинфицированных (1-я группа) и инфицированных (2-я группа) больных.

Достоверность различий: * — по сравнению со здоровыми донорами; ** — по сравнению с исходным значением; # — в сравнении между группами при $p<0,05$.

го протеина в крови: в 4 раза — у неинфицированных пациентов, тогда как у инфицированных пациентов этот показатель уменьшался только в 2 раза, что может свидетельствовать о продолжающейся стимуляции клеток моноцитарно-макрофагального звена и нейтрофилов (рис. 1). Это подтверждалось увеличением количества лейкоцитов в крови за счет палочкоядерных нейтрофилов до 10-х суток исследования и двукратным повышением лейкоцитарного индекса интоксикации у инфицированных пациентов.

Известно, что ФНО- α играет ключевую роль в воспалительной реакции и иммунном ответе организма. В связи с этим, отсутствие достоверных различий его уровня у пациентов сравниваемых групп, но повышение значения по отношению к контролю свидетельствует о ранних этапах этих процессов и о стимуляции защитных клеток организма к производству и усилению циркуляции в крови белков острой фазы. О высокой антигенной стимуляции клеток — продуцентов цитокинов, наиболее выраженной при наличии инфекции, свидетельствовало значительное увеличение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8, соответственно, в 13 и 18 раз. При этом генерализованное проявление воспалительной реакции характеризовалось в среднем пятидесятикратным увеличением концентрации ИЛ-8 на 3-и сутки наблюдения (рис. 2).

В качестве маркера клеточной активации в периферической крови больных в критических состояниях нами был изучен уровень растворимого рецептора ИЛ-2.

Установлено более высокое содержание ИЛ-2R в группе инфицированных больных на протяжении всего периода наблюдения, что, как известно, приводит к гиперпролиферации лимфоцитов и цитокинопосредованному повреждению органов-мишеней [3, 4].

В этой группе у больных при выраженной гиперпродукции провоспалительных цитокинов не наблюдалось адекватного противовоспалительного ответа, поскольку отсутствовала достоверная разница уровня ИЛ-10 в крови на протяжении всего периода наблюдения. Это, вероятно, связано со срывом ауторегулятор-

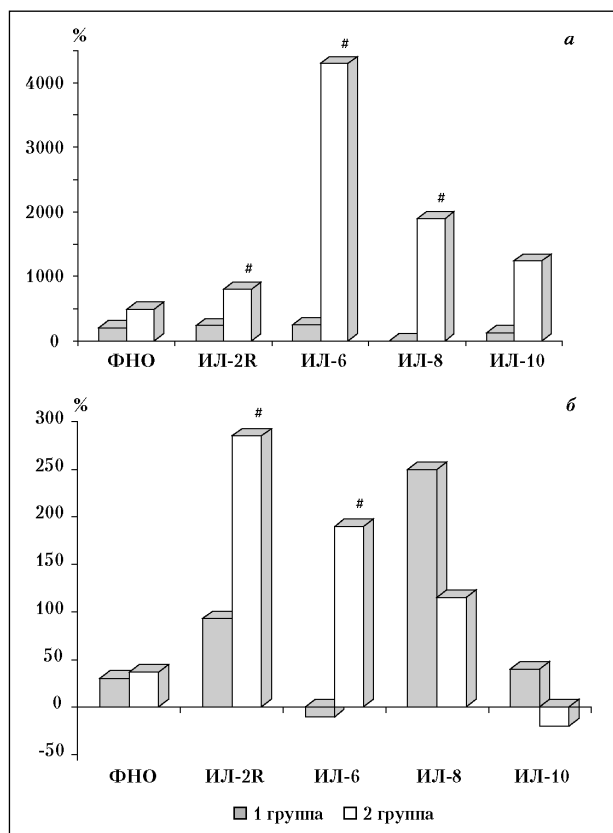


Рис. 2. Динамика про- и противовоспалительных цитокинов в крови неинфицированных (1-я группа) и инфицированных (2-я группа) больных в % относительно контрольных значений.

a — 1-е сутки; *б* — 10-е сутки. Достоверность различий: # — по сравнению между группами при $p < 0,05$.

ных механизмов, что ведет к массивному системному воспалению [5].

Биологическая реакция воспаления при критическом состоянии характеризовалась увеличением содержания С-реактивного белка в сыворотке крови у больных обеих групп.

При этом более высокая его концентрация наблюдалась в группе инфицированных пациентов (в 4,8 раза, $p < 0,05$). К 10-м суткам наблюдения различия нивелировались за счет снижения активности продуцентов, способствующих развитию биологической реакции воспаления.

Формирование острой фазы воспаления вне зависимости от наличия инфекции подтверждалось увеличением уровня триглицеридов в крови в среднем в 1,7 раза на протяжении всего периода наблюдения, что является защитной реакцией организма против токсинов.

Индукция выработки С-реактивного белка совпала с индукцией синтеза других острофазовых белков. При поступлении на стационарное лечение в крови пациентов исследуемых групп наблюдали увеличение $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -глобулинов в среднем на 96,5 и 85%, соответственно. При этом более высокие уровни острофазовых белков регистрировались в крови инфицированных больных: концентрация $\alpha 1$ -глобулинов в 1,3 раза,

$\alpha 2$ -глобулинов в 1,2 раза превышала эти показатели в сравниваемой группе. О выраженной активности воспалительного процесса у инфицированных больных свидетельствовала и динамика γ -глобулинов: на 10-е и 17-е сутки содержание фракции γ -глобулинов в среднем в 1,4 раза выше, чем у неинфицированных пациентов.

При этом отмечали повышение концентрации фибриногена при поступлении в стационар на фоне снижения содержания общего белка и альбуминов в крови вследствие преобладания катаболических процессов над анаболическими. Это подтверждалось значительным уменьшением содержания холестерина в крови, более выраженным у инфицированных пациентов.

О системном характере воспалительного процесса у больных обеих групп свидетельствовало и увеличение в крови активности ЛДГ на протяжении 10-и суток. При этом в крови инфицированных больных при поступлении в стационар концентрация ЛДГ в 1,5 раза превышала значение в группе сравнения, что, по-видимому, связано с более выраженной интенсивностью деструктивных процессов в тканях [6].

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов находится в тесной зависимости с вентиляционными нарушениями и клиническими проявлениями. Наличие прямой корреляционной связи между концентрацией медиаторов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, С-РБ), частотой дыхания и частотой сердечных сокращений и обратной корреляционной связи между концентрацией медиаторов воспаления (ФНО- α , ИЛ-2R, ЛПС-СП), уровнем артериального давления и показателями функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ1) отражает патогенетическую значимость первичных и вторичных медиаторов воспаления в формировании системного воспалительного ответа при критическом состоянии.

Таким образом, последовательность патофизиологических процессов в становлении синдрома системного воспалительного ответа у больных в критических состояниях может быть представлена в следующем виде.

При появлении в крови липополисахарида, являющегося инициатором воспаления, активируется синтез макрофагами первичных медиаторов воспаления — цитокинов, запуская *in vivo* синдром системного воспалительного ответа. В свою очередь, последние активируют синтез гепатоцитами белков острой фазы — вторичных медиаторов воспаления, действие которых направлено на ограничение очага воспаления и предотвращение системных проявлений воспаления. Когда же ЛПС чрезмерно воздействует на макрофаги, *in vivo* формируется синдром компенсаторной противовоспалительной защиты. Если же сдерживание воспаления оказывается неэффективным, большое количество первичных медиаторов воспаления (цитокинов) приводит к нарушению вентиляционной способности легких, недостаточности кровообращения, синдрому полиорганной недостаточности паренхиматозных органов, септицемии и шоку. При этом выраженность повышения медиаторов воспаления в крови может определять степень тяжести больных в критических состояниях (рис. 3).

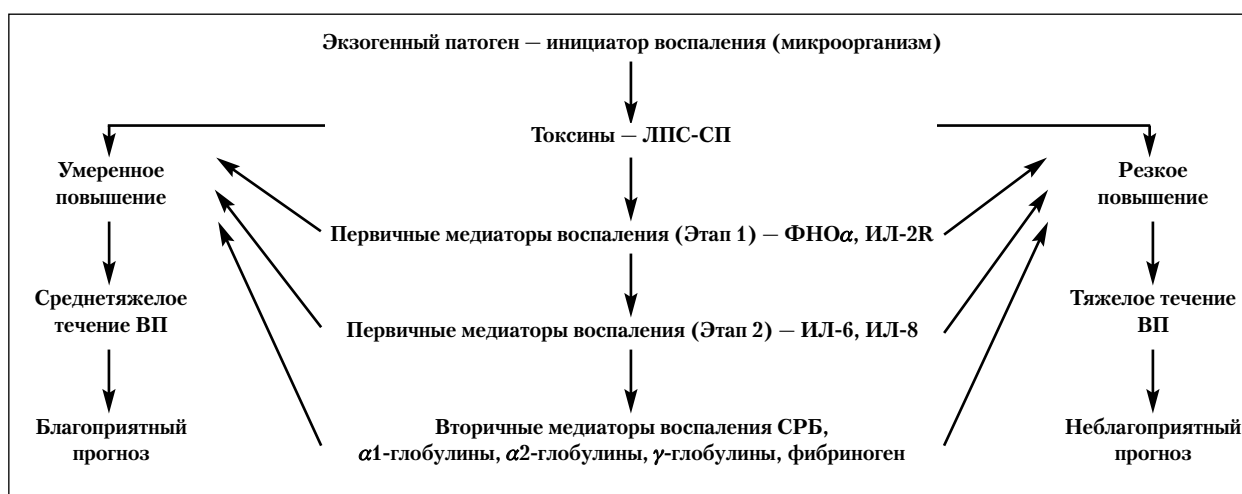


Рис. 3. Схема формирования этапов системного воспалительного ответа у больных в критических состояниях и его метаболические характеристики.

Заключение

В отделениях интенсивной терапии оценка выраженности синдрома системных воспалительных реакций имеет прогностическую важность в развитии инфекций, тяжелого сепсиса, недостаточности органов и клинических исходов.

Увеличение уровня ЛПС-СП в сыворотке крови позволяет оценить действие бактериальных агентов, стимулирующих продукцию ключевых медиаторов, определяющих как местные, так и системные воспалительные реакции.

Для повышения объективности оценки и эффективности проводимой терапии целесообразно определять содержание первичных (ФНО- α , ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и вторичных медиаторов (СРБ, α 1-, α 2- и γ -глобулинов) воспаления в крови у больных в критических состояниях. Характер изменения количественных (концентрация медиаторов) и качественных (соотношение медиаторов) показателей позволяет оценить интенсивность системного воспалительного ответа и прогнозировать его дальнейшее развитие.

Литература

1. Авдеева М. Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа. Клинический журнал диагностики 2003; 6: 3–9.
2. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101 (6): 1644–1655.
3. Кетлинский С. А., Калинина Н. М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунология 1995; 16 (3): 30–44.
4. Glynn P., Coakley R., Kilgallen I. et al. Circulating interleukin 6 and interleukin 10 in community acquired pneumonia. Thorax 1999; 54 (1): 51–55.
5. Thomson A. The cytokine handbook. London: Acad. Press; 1992.
6. Вилкоксон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии. М.; 1981.

Поступила 19.05.09

24–25 июня 2010 г.
VIII Научно-практическая конференция
«Безопасность больного
в анестезиологии-реаниматологии»
Москва, Россия www.infomedfarmdialog.ru

28–29 августа 2010 г.
Межрегиональная научно-практическая конференция
Ассоциации анестезиологов-реаниматологов СЗО
и ЦФО «Актуальные проблемы анестезиологии
и реаниматологии»
Рыбинск, Россия www.anest-cfo.ru

5–8 сентября 2010 г.
32 Congress ESPEN
Nice, France www.espen.org

8–11 сентября 2010 г.
XXIX ESRA Annual Congress
Porto, Portugal www.esraeurope.org

10–13 октября 2010 г.
23rd Annual Congress ESICM
Барселона, Испания www.esicm.org

17–19 ноября 2010 г.
The 1st Russian National Congress
of Hematologists & Transfusiologists
Москва, Россия www.moscowtransfusion.com

2–4 декабря
Resuscitation 2010. The Guidelines Congress 2010
Porto, Portugal www.resuscitation2010.eu